

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



54

| | | |
|--|-----------|---|
| (51) 国際特許分類6 C07K 14/78, A61L 27/00, 25/00 | A1 | (11) 国際公開番号 WO98/54224 (43) 国際公開日 1998年12月3日(03.12.98) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/02281 (22) 国際出願日 1998年5月26日(26.05.98) (30) 優先権データ 特願平9/138904 1997年5月28日(28.05.97) JP (71) 出願人 ; および (72) 発明者 清水慶彦(SHIMIZU, Yasuhiko)[JP/JP] 〒611-0002 京都府宇治市木幡御蔵山39-676 Kyoto, (JP) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 滝本行延(TAKIMOTO, Yukinobu)[JP/JP] 〒616-8212 京都府京都市右京区常磐山下町8-8 アメニティ双ヶ丘307号 Kyoto, (JP) | | (74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54)Title: COLLAGEN GEL (54)発明の名称 コラーゲンゲル (57) Abstract Collagen gel, processes for producing the same, medical materials prepared therefrom, and kits for producing the same. The collagen gel is produced by cross-linking collagen with a polyanion and carbodiimide. | | |

本発明は、コラーゲンゲル、その製造方法、それを用いる医療用材料、またはその製造のためのキットに関し、該コラーゲンゲルは、ポリアニオンとカルボジイミドにより架橋して得られるものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------|----|-------------------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LR | リベリア | SK | スロヴァキア |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LS | レソト | SL | シエラ・レオネ |
| AT | オーストリア | GA | ガボン | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AU | オーストラリア | GB | 英国 | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| AZ | アゼルバイジャン | GD | グレナダ | LV | ラトヴィア | TD | チャード |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BE | ベルギー | GM | ガンビア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BF | ブルキナ・ファソ | GN | ギニア | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR | トルコ |
| BG | ブルガリア | GW | ギニア・ビサウ | ML | マリ | TT | トリニダード・トバゴ |
| BJ | ベナン | GR | ギリシャ | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| BR | ブラジル | HR | クロアチア | MR | モーリタニア | UG | ウガンダ |
| BY | ベラルーシ | HU | ハンガリー | MW | マラウイ | US | 米国 |
| CA | カナダ | ID | インドネシア | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CC | 中央アフリカ | IE | アイルランド | NE | ニジェール | VN | ヴィエトナム |
| CD | コンゴ | IL | イスラエル | NL | オランダ | YU | ユーゴスラビア |
| CH | スイス | IS | アイスランド | NO | ノルウェー | ZW | ジンバブエ |
| CI | コートジボアール | IT | イタリア | NZ | ニュージーランド | | |
| CM | カメルーン | JP | 日本 | PL | ポーランド | | |
| CN | 中国 | KE | ケニア | PT | ポルトガル | | |
| CU | キューバ | KG | キルギスタン | RO | ルーマニア | | |
| CY | キプロス | KP | 北朝鮮 | RU | ロシア | | |
| CZ | チェコ | KR | 韓国 | SD | スーダン | | |
| DE | ドイツ | KZ | カザフスタン | SE | スウェーデン | | |
| DK | デンマーク | LC | セントルシア | SG | シンガポール | | |
| EE | エストニア | LI | リヒテンシュタイン | SI | スロヴェニア | | |
| ES | スペイン | LK | スリ・ランカ | | | | |

明 細 書

コラーゲンゲル

技術分野

本発明は、コラーゲンゲル、その製造方法、それを用いる医療用
5 材料、又はその製造のためのキットに関する。

背景技術

医療用材料である止血剤又は生体接着剤は、水の存在下でも速や
かに接着すること、体温下、常圧で接着すること、滅菌が可能で組
10 織毒性がないこと、創傷面を十分に止血できること、硬化した後に
柔軟で創傷の治癒を妨害しないことなどの一般的要件を備えてい
なければならない。そのような要件をある程度満たす材料としては、
従来、メチル 2-シアノアクリレート又はイソブチル 2-シア
15 ノアクリレートなどのシアノアクリレート系化合物、末端にイソシ
アナート基を有するポリウレタンなどの合成系接着剤、可溶性の
フィブリノーゲンから不溶性のフィブリンを形成して創傷部分を癒
着させるフィブリン糊、ゼラチンをホルムアルデヒドもしくはレゾ
ルシノールで架橋させたゼラチン系接着剤などの天然系接着剤が臨
20 床的に利用されてきた。また特開平 7-163860 号公報には、
ゼラチンとポリアニオンをカルボジイミドで架橋させた、ゼラチン
系接着剤が記載されている。

この中で、シアノアクリレート系接着剤においては、重合時に組
織の水を奪うために細胞が死滅すること、反応速度が大きいために
接着操作が困難であること、加えて接着後の反応生成物が硬く、組

5 織に吸収されるのに1年を要すること、接着部位が生体組織のよう
な柔軟性に欠ける（笹 義人他編集、生体適合材料、日本規格協会、
1993年、117頁参照）ことのために、一度接着した組織が数
日後にまた開いてしまい、かえって創傷を悪化させるという欠点や、
さらに分解に伴い生成するホルムアルデヒドの組織障害の問題が
あった。イソシアナート系の接着剤は、組織中に1年以上残存する
ために、創傷面が正常状態に戻るのに時間がかかる欠点があった。
10 フィブリン糊は、合成系接着剤の欠点である組織との異物反応性な
どを解決するものではあるが、やや接着力が弱く、2又は4液を混
合して使用するために操作が煩雑であり、さらに材料がヒト血液由
来のものであることから、HIV、HBsなどのウィルス汚染の恐
れもあった。また、創傷部位に適用した後2～3日後には繊維素が
溶解し始め、組織に吸収されてしまうので、一定期間創傷部位を接
着しておく必要があるにもかかわらず、創傷の治癒よりもフィブリ
ン糊の吸収のほうの方が早い場合があるという問題があった（Pharma
15 Medica 別刷、Pharma Medica Vol. 14, 1996、メディカルレビュー
社、157頁参照）。

20 臨床的に使用されているゼラチン系接着材は、架橋剤であるホル
ムアルデヒド又はレゾルシノールの毒性のために使用範囲が限定さ
れている。また、特開平7-163860号公報の発明は、毒性の
低い架橋剤を用いてはいるが、これらゼラチン系接着剤は、一般に
その製造時に、材料であるゼラチンの水溶液を40℃以上に加温し
て粘稠度を調節する必要があり、それに加えて、短分子であるゼラ
チンを架橋するためにゲル化に時間がかかり、架橋剤を多く使用す

るという欠点があった。

発明の開示

5 本発明は、接着が容易であって接着力が強く、ウィルス汚染の危険性が解消されており、生体に対して低毒性であり、硬化後に柔軟な接着層を形成し、しかも組織に吸収分解されて創傷の治癒を妨げず、逆に治癒を促進する、医療用として好適な材料を提供するものである。

10 本発明者らは、医薬品及び食品に広く添加されているコラーゲンに、ポリアニオンと水溶性カルボジイミドを混合して得られるハイドロゲルが、水の存在下で生体組織と高い接着性を示す事実をもとに、このハイドロゲルを生体接着剤、止血材、閉鎖材、死腔充填材などの非成形医療材料として、及び／又はこのゲルを成形したものを代用血管などの成形医療用材料として生体に適用しうることを発見し、本発明に至った。

15 すなわち、本発明は、コラーゲンをポリアニオンとカルボジイミドにより架橋して得られるコラーゲンゲル、並びにその製造方法であって、詳細には、コラーゲンとポリアニオンを含む水溶液に、水溶性カルボジイミドを加えて、コラーゲンとポリアニオンとを架橋
20 させるか、又はポリアニオンと水溶性カルボジイミドを、両者を含む水溶液中で反応させ、次いでコラーゲン水溶液をこれに加えて、コラーゲンをポリアニオンと架橋させることを特徴とする、コラーゲンゲルの製造方法、あるいはそのようなコラーゲンゲルからなる生体接着剤、止血材、閉鎖材、死腔充填材、代用血管のような医療

用成形物などの医療用材料又は、それらの材料の製造用キットに関する。

5 本発明で用いるコラーゲンとは、例えば各種動物から抽出した不溶性コラーゲンをアルカリ処理するか、又はペプシン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、プロナーゼなどの酵素で処理して、抗原性の強いテロペプチド部分を除去したもので、I型、III型、I+III型などのコラーゲンである。コラーゲンの由来は、特に限定されず、一般に、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ネズミなどのほ乳類又は鳥類などの皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などから得られるコ
10 ラーゲンをを用いることができる。このコラーゲンはゼラチンとは異なって、加温しなくても適度な粘稠度が得られるので、ゲル化させる場合に調製が簡便である。また、ゼラチンより高分子であるために、生体組織により近く、生理活性が大きく、したがって創傷に用いた場合にその治癒を促進し、ゼラチンがむしろ組織再生を妨げる
15 傾向にあるのと好対照を示す。硬化した後にも柔軟であり、その上、架橋に要する時間が短く、すなわちゲル化時間が短くて済む。コラーゲンは、水、生理食塩水、ホウ酸緩衝液のような緩衝液、又は塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、臭化カリウムなどの塩、タンパク質、糖、脂質などを含有する水溶液など、生体に対して無毒の溶媒に溶
20 解して用いる。

本発明で用いるポリアニオンは、水溶性でかつ官能基として多数のカルボキシル基をもつ高分子であり、生体に対して毒性の少ないものであれば、生体由来の高分子、合成高分子を問わない。具体的には、ヒアルロン酸、アルギン酸、アラビアゴム、ポリグルタミン

酸、ポリアクリル酸、ポリアスパラギン酸、ポリリンゴ酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシル化デンプンなどが挙げられる。これらのポリアニオンの分子量は、コラーゲンゲル形成時のゲルの接着性あるいは硬化後の硬さなどに影響を与えるので、所望により任意に決定される。これらのポリアニオンを、コラーゲンを溶解するのに用いられるものと同じ生体に毒性のない水性溶媒に溶解して使用する。またポリアニオン水溶液の濃度は、水溶液の粘度、又はポリマー 1 分子の有するカルボキシル基の数などにより適宜決定される。

本発明で用いる水溶性カルボジイミドとしては、例えば 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリニル-4-エチル)カルボジイミド・スルホン酸塩などが好ましく使用できる。これらの、本発明で用いる水溶性カルボジイミドは、反応に伴い、不活性でかつ水溶性の尿素誘導体に変化するので、得られるコラーゲンゲルはきわめて毒性の低いものとなる。これらの水溶性カルボジイミドを、粉末のままで、又はコラーゲンもしくはポリアニオンを溶解するのに用いられるのと同じ生体に毒性のない溶媒に溶解して使用する。

本発明のコラーゲンゲルは、コラーゲン及びポリアニオンを含む水溶液に、水溶性カルボジイミドを加えて混合するか、又はポリアニオンを水溶性カルボジイミドと反応させた後、得られた水溶液にコラーゲン水溶液を混合して形成される。これらの工程を以下に説明する。なお、この工程は、適用する患部の創傷上で実施してもよい。

コラーゲンとポリアニオンを含む水溶液に、水溶性カルボジイミドを加えてゲルを形成する方法としては、0.1～3重量%、好ましくは0.25～1重量%のコラーゲンと、0.1～10重量%、好ましくは0.5～5重量%のポリアニオンとを含有する混合水溶液100部に対し、0.1～50重量%、好ましくは0.5～25重量%の水溶性カルボジイミド水溶液0.5～20部又はそれ以上、あるいは水溶性カルボジイミドを粉末のまま2部加えれば、秒単位で重合されてゲル化する。

このように、コラーゲンとポリアニオンにカルボジイミドを適切な濃度で加えることにより、ポリアニオン分子中のカルボキシル基とコラーゲン分子中のアミノ基又は水酸基との間で、アミド結合又はエステル結合が形成され、コラーゲンとポリアニオンの分子間又は分子内で架橋が生じてゲル化する。

コラーゲンとポリアニオンを含む水溶液に水溶性カルボジイミドを加えたものは、そのまま放置してもよいし、又は攪拌してもよい。

コラーゲンとポリアニオンを含む水溶液に水溶性カルボジイミドを加えてゲル化する場合の温度及び時間は、それぞれ10～40℃及び5～120秒である。

また、ポリアニオンと水溶性カルボジイミドを含む水溶液中で両者を反応させ、次いでコラーゲン水溶液を混合してゲルを形成する方法としては、まず、0.2～20重量%のポリアニオン水溶液100部に対し、0.1～20重量%の水溶性カルボジイミド水溶液100部又はそれ以上、あるいは水溶性カルボジイミドを粉末のまま加えることにより、ポリアニオンとカルボジイミドを反応させ

る。

上記の反応により、ポリアニオン分子中のカルボキシル基が、酸無水物結合に変換される。

5 このようにポリアニオンとカルボジイミドを、水溶液中で両者を反応させる場合、ポリアニオンにカルボジイミドを加えたものをそのまま放置してもよく、又は攪拌してもよい。ポリアニオンにカルボジイミドを反応させる場合の温度及び時間は、それぞれ、10～40℃、1～5分が好ましい。

10 ついで、上記方法によりポリアニオンにカルボジイミドを反応させて得た反応液1～100部を、0.1～3重量%のコラーゲン水溶液1～200部、好ましくは5～100部と混合することにより、秒単位でコラーゲングルが形成される。

15 このように、カルボキシル基が酸無水物結合になったポリアニオンと、コラーゲンを混合することにより、ポリアニオン分子中の酸無水物結合がコラーゲン分子中のカルボキシル基、アミノ基、又は水酸基などの官能基と反応し、コラーゲン分子とポリアニオンの分子間又はそれらの分子内に、アミド結合又はエステル結合が形成されてゲルの形態となる。

20 カルボキシル基が酸無水物結合に変換されたポリアニオンとコラーゲンを混合してゲル化する際に必要な時間は、5～120秒である。混合する際の温度は、10～40℃である。

 以上の方法により得られた本発明のコラーゲングルは、様々な医療用材料として用いることができる。例えば、硬膜、腹膜、筋膜などの切開創の接着、骨又は軟骨の接着、実質臓器切開部の接着、皮

膚の接着、神経、腸管又は卵管の吻合の際の利用、あるいは植皮片又は創傷被覆保護材の貼付の場合などに、生体接着剤として用いられる。

5 本発明のコラーゲンゲルは、血液又は体液のような水分の存在下においてもゲルを形成し、生体組織に対して高い接着性を示すので、手術時の実質臓器の微小血管からの出血、縫合時の縫合糸穴からの血液の漏出を止める目的の止血材や、髄液、胆汁などの体液の漏出防止、鼓膜欠損時の開口部の閉鎖、代用血管の閉鎖、肺手術後の空気漏れ穴の閉鎖、気管支の閉鎖、シャントチューブのシールなどの
10 生体の閉鎖又は医療用の閉鎖に、閉鎖材として用いることができる。

さらに、本発明のコラーゲンゲルは、骨及び軟骨創傷腔、抜歯後の歯槽腔などの死腔に充填することにより死腔充填材として用いることができる。

また、本発明の実施態様の一つとして、手術などの際に簡便に速
15 やかにコラーゲンゲルを得るための、（１）コラーゲン水溶液、（２）ポリアニオン水溶液及び（３）カルボジイミド水溶液からなるキットが提供される。

本発明のコラーゲンゲルは、さらに、流し込みなどの方法によりチューブ、シート、メッシュ、縫合糸、板、棒状物、フィルムなどに成形して、この成形物を単独で用いるか、又は人工的材料と組み
20 合わせて、移植などの形で人体に適用し、一定期間の後にはコラーゲン部分が生体に吸収されることを目的とする、良好な強度を有する免疫原性の低い医療用成形物、例えば人工血管、人工神経管、人工食道などの成形医療材料として利用しうる。

本発明のコラーゲンゲルを接着剤、止血材、閉鎖材又は死腔充填材として用いる場合には、以下に記載するように、あらかじめ調製した本発明のコラーゲンゲルを患部に塗布及び／又は充填するか、あるいは、コラーゲンゲルの材料の水溶液を以下に記載するように別々に調製して、直接に患部に塗布及び／又は充填する。

本発明のコラーゲンゲルを患部に塗布する方法としては、
(1) あらかじめ混合したコラーゲン、ポリアニオン及び水溶性カルボジイミドを含有する水溶液を患部に塗布する方法、(2) 別々に調製したコラーゲン水溶液と、カルボジイミドと反応させたポリアニオンを含有する水溶液とを、患部に塗布する方法、又は
(3) コラーゲンとポリアニオンの混合水溶液と、水溶性カルボジイミド水溶液とを、患部に塗布する、などの二面もしくは重層塗布法、上記の2液を滴下する方法、又はスプレーなどの混合塗布法などが挙げられる。

本発明のコラーゲンゲルを死腔に充填する方法は、上記した(1)～(3)の方法に準じて、それぞれの液を死腔に充填する。

このようにして患部において形成されたコラーゲンゲルは、目的に応じてフィルム状、塊状などの形状にすることが可能であり、患部において塗布、充填時の形状を保つこともできる。また塗布量、充填量を変えることにより、コラーゲンゲルの厚み、覆う面積などを自由に変えることも可能である。

次に、本発明を実施例により具体的に説明する。これらの実施例は、どのような意味においても、本発明を限定するものではない。

発明を実施するための最良の形態

〔実施例 1〕

酵素抽出豚皮コラーゲン 1 重量% の塩酸水溶液 (pH 3. 0) 1 ml
に対して、1 0 0 mg/ml のポリグルタミン酸水溶液 0. 1 ml を 2 5 ℃
5 の室温下で混合し A 液とした。次に、2 0 0 mg/ml の水溶性カルボ
ジイミド水溶液を調整し、B 液とした。2 5 ℃ の室温下で、A 液 1 ml
と B 液 0. 1 ml を混合した結果、1 0 秒で固化し流動性を失った。

〔実施例 2〕

酵素抽出豚皮コラーゲン 1 重量% の塩酸水溶液 (pH 3. 0) 1 ml
10 に対して、2 5 0 mg/ml のポリグルタミン酸水溶液 0. 1 ml を 2 5 ℃
の室温下で混合し A 液とした。次に、1 0 0 mg/ml の水溶性カルボ
ジイミド水溶液を調整し、B 液とした。2 5 ℃ の室温下で、A 液 1 ml
と B 液 0. 1 ml を混合した結果、1 0 秒で固化し流動性を失った。

〔実施例 3〕

15 実施例 1 及び 2 の方法を用いて、人工血管の作成を行った。径 4 mm
のテフロン棒、内径 6 mm のガラス管を夫々用意した。各ガラス管
の中にテフロン棒を立て、周囲に実施例 1 及び 2 で調製した A 液を
夫々充填した。次いで夫々の B 液を A 液に対して 1 / 1 0 量を滴下
した。コラーゲン水溶液は 3 0 秒後にはゲル化し、テフロン棒を取
20 り出すと、いずれも内径 4 mm のしっかりとしたコラーゲンチュー
ブが得られた。

〔実施例 4〕

酵素抽出豚皮コラーゲン 0. 5 重量% の塩酸水溶液 (pH 3. 0)
1 ml に対して、1 0 0 mg/ml のポリグルタミン酸水溶液 0. 1 ml

を 25℃ の室温下で混合し A 液とした。次に、200 mg/ml の水溶性カルボジイミド水溶液を調整し、B 液とした。25℃ の室温下で、A 液 1 ml と B 液 0.1 ml を混合した結果、10 秒で固化し流動性を失った。

5 〔実施例 5〕

酵素抽出豚皮コラーゲン 0.25 重量% の塩酸水溶液 (pH 3.0) 1 ml に対して、100 mg/ml のポリグルタミン酸 0.1 ml を 25℃ の室温下で混合し A 液とした。次に、200 mg/ml の水溶性カルボジイミド水溶液を調整し、B 液とした。25℃ の室温下で、A 液 1 ml と B 液 0.1 ml を混合した結果、20 秒で固化し流動性を失った。

10 〔実施例 6〕

実施例 4 及び 5 の方法で製造したコラーゲンゲルを用いて、ラット背部皮膚切開創を接着した。ラットを全身麻酔下におき、背部皮膚を縦に 1 cm、メスを用いて切開した。この切開創に A 液 1 ml、B 液 0.1 ml を滴下し、切開創を接着した。20 秒後に切開創は強固に接着した。手術後、3 日、5 日、7 日、2 週、3 週と創の治癒状態を観察したところ、いずれも終始切開創は接着されたままであり、2 週間で創は治癒した。

請 求 の 範 囲

1. コラーゲンをポリアニオンとカルボジイミドにより架橋して得られるコラーゲンゲル。

5 2. コラーゲンとポリアニオンを含む水溶液に、水溶性カルボジイミドを加え、コラーゲンをポリアニオンと架橋させることを特徴とする、請求の範囲第1項記載のコラーゲンゲルの製造方法。

3. 前記のコラーゲンとポリアニオンを含む水溶液が0.25～1重量%のコラーゲンと0.5～5重量%のポリアニオンとを含有する
10 水溶液であり、前記のコラーゲンゲルが該混合水溶液100部に対し、0.5～25重量%の水溶性カルボジイミドの水溶液0.5～20部又は水溶性カルボジイミドを粉末のまま2部加えることによって得られるものである請求の範囲第2項記載のコラーゲンゲルの製造方法。

15 4. ポリアニオンと水溶性カルボジイミドを、それらを含む水溶液中で反応させ、これにコラーゲン水溶液を加えてコラーゲンをポリアニオンと架橋させることを特徴とする、請求の範囲第1項記載のコラーゲンゲルの製造方法。

5. 前記のポリアニオンと水溶性カルボジイミドとの反応物が
20 0.2～20重量%のポリアニオン水溶液100部に対し0.1～20重量%の水溶性カルボジイミド水溶液を少なくとも100部又は水溶性カルボジイミドを粉末のまま加えることによって得られるものであり、前記のコラーゲンゲルが該ポリアニオンと水溶性カルボジイミドとの反応液1～100部を0.1～3重量%のコラーゲ

ン水溶液 5 ～ 1 0 0 部と混合することによって得られるものである
請求の範囲第 4 項記載のコラーゲンゲルの製造方法。

6. 請求の範囲第 1 項記載のコラーゲンからなる医療用材料。

7. 前記の医療用材料が生体接着剤、止血材、閉鎖材又は死腔充填
材などの非成形材料である、請求の範囲第 6 項記載の医療用材料。

8. 前記の医療用材料が人工血管、人工神経管又は人工食道などの
成形材料である、請求の範囲第 6 項記載の医療用材料。

7. (1) コラーゲン水溶液、(2) ポリアニオン水溶液及び
(3) カルボジイミド水溶液からなる、コラーゲンゲル製造のため
のキット。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07K14/78, A61L27/00, A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07K14/78, A61L27/00, A61L25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | JP, 2-145600, A (Denki Kagaku Kogyo K.K.), 5 June, 1990 (05. 06. 90) (Family: none) | 1-9 |
| A | JP, 61-138601, A (Biomatrix, Inc.), 26 June, 1986 (26. 06. 86) & US, 4582865, A & GB, 2168067, A & DE, 3520008, A1 & FR, 2574414, A1 | 1-9 |
| A | JP, 58-170796, A (Collagen Corp.), 7 October, 1983 (07. 10. 83) & EP, 89145, B1 & DE, 3372099, G & CA, 1224210, A1 | 6-9 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
17 August, 1998 (17. 08. 98)

Date of mailing of the international search report
1 September, 1998 (01. 09. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] C07K14/78, A61L27/00, A61L25/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] C07K14/78, A61L27/00, A61L25/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | JP, 2-145600, A (電気化学工業株式会社) 05. 6月. 1990 (05. 06. 90) (ファミリーなし) | 1-9 |
| A | JP, 61-138601, A (バイオマトリックス, インコーポレイテッド) 26. 6月. 1986 (26. 06. 86) & US, 4582865, A & GB, 2168067, A & DE, 3520008, A1 & FR, 2574414, A1 | 1-9 |
| A | JP, 58-170796, A (カラーゲン・コーポレーション) 07. 10月. 1983 (07. 10. 83) & EP, 89145, B1 & DE, 3372099, G & CA, 1224210, A1 | 6-9 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 98

国際調査報告の発送日

01.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 恵理子

4H

8114

電話番号 03-3581-1101 内線 3444